

Medicina, luz e fígado: uma breve reflexão de suas conexões

Medicine, light and liver: a brief reflection of their connections

Fabília Teixeira Múmic¹, Orlando Castro e Silva²

"Esse é o caminho mais belo que uma teoria física pode assumir: quando ela abre caminho para uma teoria mais ampla, sem perder seu caráter individual."
(Albert Einstein)

No dia 20 de dezembro de 2013, a Organização das Nações Unidas proclamou o ano de 2015 como o Ano Internacional da Luz e das Tecnologias baseadas em Luz (*International Year of Light and Light-based Technologies – IYL 2015*), com o objetivo de ressaltar a importância da luz e das tecnologias ópticas na promoção do desenvolvimento sustentável e como ferramenta para os desafios mundiais nas áreas de energia, educação, agricultura, comunicação e saúde.¹

As primeiras publicações a respeito da natureza da luz remontam de 1000 anos (1015), com o Tratado de sete volumes sobre óptica "Kitab al-Manazir" ("Book of Optics"), escrito pelo cientista árabe "Ibn al-Haytham", o qual proporcionou grandes contribuições para a compreensão da visão, óptica e luz.^{1,2}

A luz continuou sendo intrigante objeto de pesquisa para os que buscavam descobrir sua natureza. Em 1815, o físico francês Augustin-Jean Fresnel propôs o comportamento ondulatório da luz, seguido pelo físico e matemático britânico Maxwell que, em 1864, propôs a teoria eletromagnética da luz.

Todos estavam convencidos de que a luz era composta de ondas eletromagnéticas, até que, em junho de 1905, Einstein publicou seu trabalho sobre o efeito fotoelétrico, apresentando seu estudo sobre a natureza dual da luz, onda-partícula.³ Assim, a partir da teoria fotoelétrica, foi possível compreender o funcionamento das fontes de luz em suas mais diversas formas, como laser e LED, de forma a aplicá-los em múltiplos campos, desde físicos até a área da saúde.

A história da humanidade está repleta de exemplos nos quais a luz exerceu um papel importante na medicina. Recentemente, essa ideia tem sido fortalecida, originando um novo campo que combina ciências da saúde, física e engenharia, em uma conexão definida como biofotônica. O mais importante de-

1. Acadêmica do terceiro ano e aluna de Iniciação Científica da FMRP-USP.

2. Editor-chefe, Revista Medicina. Prof. Titular do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

envolvimento da biofotônica foi transformar fontes de luz, como lasers e LED, em ferramentas acessíveis para pesquisa e aplicações, propiciando vasto campo de possibilidades tanto para o diagnóstico quanto para a terapêutica de inúmeras doenças.^{4,5}

Lasers e LEDs são dispositivos incríveis que emitem luz com propriedades especiais. Enquanto lasers são coerentes e preservam a colimação durante a propagação, a luz originada do LED não é nem coerente nem colimada, e abrange um leque muito mais amplo de comprimentos de onda. No entanto, ambos estão sendo usados para diferentes tipos de aplicações relacionadas com diagnóstico e tratamento de doenças ou mesmo bioestimulação da regeneração tecidual. Esses avanços da biofotônica surgem como resposta à demanda de desenvolvimento de novas possibilidades para, seguindo a realidade econômica, produzir novos tratamentos, técnicas de diagnóstico e de prevenção.^{4,5,6}

O laser, em especial, tem sido usado como fonte luminosa de excitação para diagnóstico de doenças, como alternativa na intervenção cirúrgica e como parte de terapias modernas, tal qual a terapia fotodinâmica. Por outro lado, o LED dificilmente pode ser usado como dispositivo de corte, mas tem ampla aplicação como fonte de bioestimulação e terapia fotodinâmica.⁶

Nos últimos anos diversos estudos, através do uso de eficientes fontes de luz como laser e Light emitting diodes (LED), têm demonstrado a interação luz-tecido e suas diversas aplicações. Em especial, nossa equipe concentra pesquisas na interação luz-fígado e suas aplicações

para promover a regeneração hepática após hepatectomias parciais, detectar alterações no fígado, como esteatose e hepatocarcinoma, avaliar o metabolismo hepático durante o transplante de fígado e diagnosticar e tratar alterações hepatocelulares.^{5,6}

O fígado é um órgão complexo que apresenta inúmeras propriedades, desde a característica de regeneração até suas funções no metabolismo, redistribuição de nutrientes como aminoácidos, gorduras, carboidratos, vitaminas e proteínas, síntese, desintoxicação (eliminação de xenobióticos e substâncias desnecessárias ao organismo), conversão de amônia em ureia e excreção de bile.^{7,8,9}

A interação entre o laser e o fígado pode resultar em três possibilidades: estimulação, diagnóstico e uso terapêutico. Os estudos da nossa equipe visam a estimulação e a terapêutica, aumentando a regeneração hepática além de seus valores naturalmente alcançados, preservando a vitalidade funcional e metabólica do fígado. E, experimentalmente, a luz tem se apresentado como instrumento eficiente para bioestimar o crescimento hepático após ressecções parciais ou transplantes de fígado.⁹⁻¹⁷

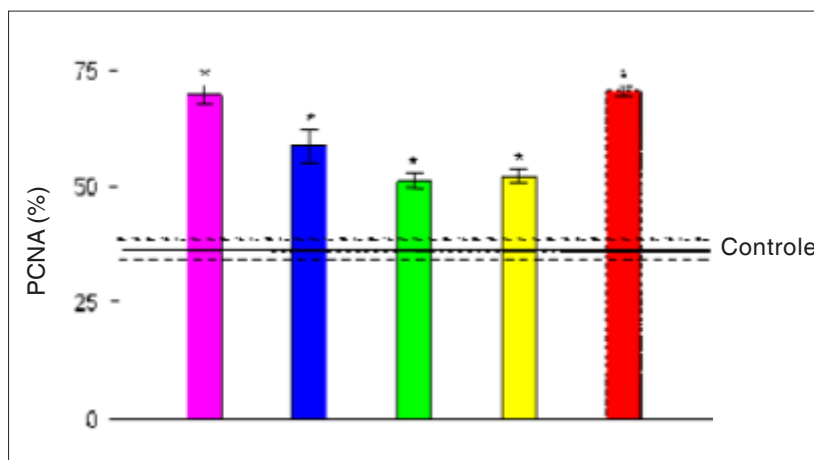


Figura 1: Regeneração hepática em resposta a estimulação do laser nos respectivos comprimentos de onda de luz visível.¹⁴

Agindo no nível atômico-molecular do metabolismo celular hepático, a luz abriu caminho para intrigantes novas observações. Laser visível de baixa intensidade está sendo usado para ativar a replicação do DNA mitocondrial^{6,18} e promover efeito estimulatório na regeneração celular (figura 1).^{6,14,19,20} Algumas evidências de nossos experimentos mostraram que, após a aplicação da luz, são observados no fígado um aumento da respiração mitocondrial e da taxa de mitoses celulares, sem importantes alterações no metabolismo celular (figura 2).^{5,6,13} Além disso, outras pesquisas de nosso grupo mostraram que após 24 horas do tratamento com o laser, há um aumento drástico da produção de ATP por miligrama de proteína mitocondrial, sem que o mesmo seja observado após longos intervalos de tempo (48 e 72 horas após a hepatectomia parcial), os quais apresentaram níveis semelhantes ao tecido não irradiado, o que mostra que a estimulação do laser altera somente os estágios iniciais do processo de regeneração hepática. Os mesmos resultados foram observados para atividade e consumo de oxigênio basal na mitocôndria.^{5,6}

Paralelamente ao efeito bioestimulante do laser, estudos mostraram que o LED promoveu regeneração hepática em ratos após hepatectomia parcial, sendo a que proliferação celular obtida com o laser e o LED foram similares, o que sugere que a irradiação de LED promove estimulação de efeitos biológicos durante os estágios iniciais da regeneração hepática e que o LED é tão efetivo quanto o laser, independente da coerência, divergência e cromaticidade.²⁰

Além do seu papel na regeneração hepática, a luz pode ser usada na forma de Terapia Fotodinâmica (PDT) como modalidade de

tratamento para câncer. A Terapia Fotodinâmica consiste na combinação das propriedades das substâncias fotosensíveis com a citotoxicidade de seus subprodutos, de forma que, após a administração da droga seletiva para o tumor alvo, uma fonte de luz (as principais fontes utilizadas atualmente são lasers, mas pesquisas mostraram equivalência entre laser e LED para essas aplicações) é usada para iluminar o tecido, iniciando uma reação fotoquímica que gera espé-

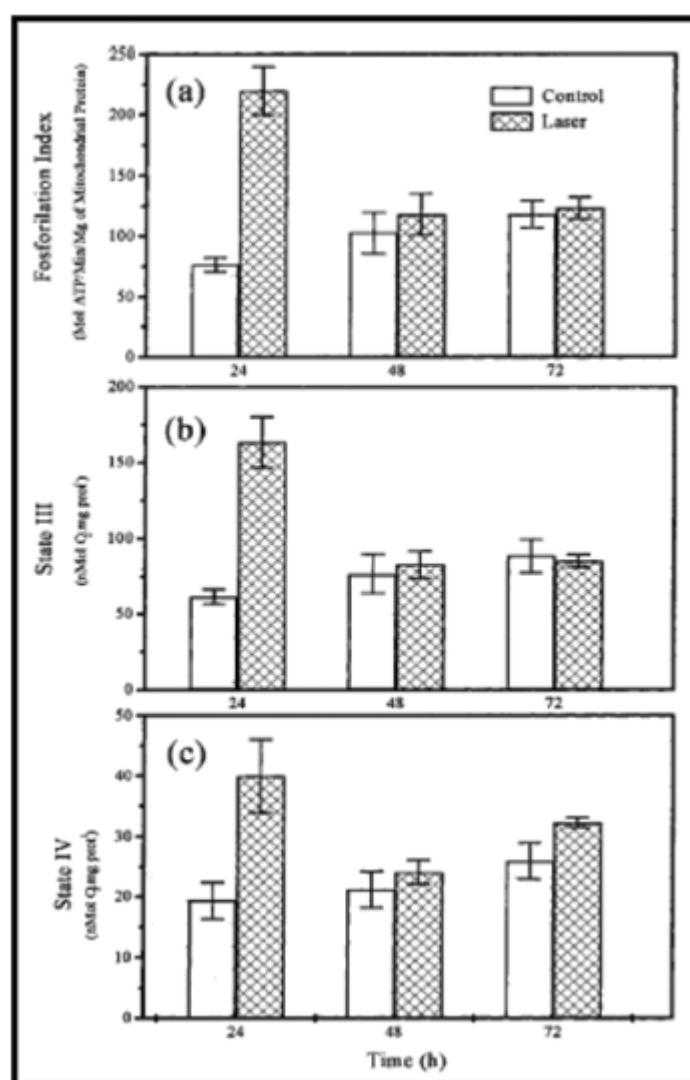


Figura 2: Medidas da atividade de oxidação e fosforilação mitocondriais. a: Índice de fosforilação. b: Estado III (consumo basal mitocondrial de oxigênio). c: Estado IV (atividade mitocondrial estimulada com succinato). Nessas três medidas, há significativo aumento no grupo tratado com laser em comparação com o grupo controle 24 horas após a hepatectomia.⁶

cies oxidativas extremamente citotóxicas, resultando finalmente na morte do tecido que continha a substância fotosensitiva e que foi iluminada. A seletividade ajuda na prevenção da morte das células normais, fator importante para a recuperação do tecido. Além disso, o dano necessário para matar uma célula cancerígena é menor do que o necessário para matar uma célula normal. No fígado, a PDT é utilizada com certa restrição, pois no mesmo a seletividade entre as células tumorais e as células hepáticas não é tão eficiente. No entanto, acredita-se que com os recentes avanços, essa dificuldade possa ser superada.⁶

As aplicações modernas da luz como ferramenta para diagnóstico e tratamento de disfunções hepáticas parecem muito realistas e aplicáveis clinicamente. Através da análise da espectroscopia, é possível detectar lesões por análises ópticas, reduzindo a necessidade de procedimentos invasivos e fornecer informações importantes para o diagnóstico de lesões dúbias.⁶ Nossa equipe, do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo em parceria com o Instituto de Física de São Carlos da citada Universidade, almeja novas descobertas e continua com as pesquisas explorando a interação entre a luz e o fígado, com grandes ambições para o ano de 2015, o Ano Internacional da Luz e das Tecnologias baseadas em Luz (*International Year of Light and Light-based Technologies* – IYL 2015).

Referências

1. Site oficial Ano Internacional da Luz e das Tecnologias baseadas em Luz (International Year of Light and Light-based Technologies – IYL 2015) - <http://www.light2015.org> [Acesso em: 10 de fevereiro de 2015].
2. Abdelhamid I. Sabra. Ibn al-Haytham - Brief life of an Arab mathematician: died circa 1040 – Harvard Magazine – September-October 2003.
3. Bertolotti, Mario (2005), The history of laser. Institute of Physics Publishing Bristol and Philadelphia.
4. Bagnato VS, Kurachi C, Castro-e-Silva O. New perspectives for optical techniques in diagnostic and treatment of hepatic diseases. *Acta Cir Bras.* 2010; 25: 214-6.
5. Castro e Silva O, Bagnato VS, Kurachi C, Ferreira J, Sankarankutty AK, Zucoloto S. Novas Tecnologias Fotônicas para o Tratamento e Diagnóstico de Doenças Hepáticas. In: Bagnato VS. *Novas técnicas ópticas para áreas de saúde.* São Paulo: Editora Livraria da Física, 2008. p. 229-39.
6. Bagnato VS, Kurachi C, Ferreira J, Sankarankutty AK, Zucoloto S, Castro e Silva O. New photonic Technologies for the treatment and diagnosis of hepatic diseases: An overview of the experimental work performed in collaboration, between Physics Institute of São Carlos and Ribeirão Preto Faculty of Medicine of the University of São Paulo. *Acta Cir Bras.* 2006;21 Suppl 1
7. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol.* 2000;32:19-31.
8. Mortesen KE, Revhaug A. Liver regeneration in surgical animal models – A historical perspective and clinical implications. *Eur Surg Res.* 2011;46:1-18
9. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div. (Lond.).* 2013; 8:1-12
10. Castro e Silva Jr O; Silveira MRG. Fígado e luz. Uma combinação precisa, da mitologia à medicina. *Medicina (Ribeirão Preto. Online).* 2013; 46: 318-21, ISSN 2176-7262.
11. Melo CA, Lima AL, Brasil IR, Castro e Silva Jr O, Magalhães DV, Marcassa LG, Bagnato VS. Characterization of light penetration in rat tissues. *J Clin Laser Med Surg.* 2001; 19:175-9.
12. Melo GB, Silva RL, Melo VA, Lima SO, Antonioli AR, Castro e Silva T, et al. Enhancement of liver regeneration by the association of *Hyptis pectinata* with laser therapy. *Dig Dis Sci.* 2005;50:949-54.
13. Castro e Silva Jr O, Zucoloto S, Bagnato VS, Marcassa LG, Menegazzo LAG, Granato RG. Laser enhancement in hepatic regeneration for partially hepatectomized rats. *Lasers Surg Med.* 2001;29:73-7.
14. Castro e Silva O Jr, Zucoloto S, Marcassa LG, Marcassa J, Kurachi C, Melo CA, et al. Spectral response for enhancement in hepatic regeneration for hepatectomized rats. *Lasers Surg Med.* 2003; 32: 50-3.
15. Ferraz RC, Ferreira J, Menezes PF, Sibata CH, Castro e Silva O Jr, Bagnato VS. Determination of threshold dose of photodynamic therapy to measure superficial necrosis. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27:93-9.
16. Castro e Silva O, Prozillo LC, Potenciano O, Mucillo G, Zucoloto S. The Effect Of Low-Energy He-Ne Laser Irradiation On Liver Regeneration. *Res Sur.* 1991; 3:192-3.
17. Castro e Silva O, Ramalho LZ, Zilio S, Bagnato VS, Granato RG, et al. Aspectos Básicos da Regeneração Hepática e O Papel da Luz Laser e Convencional Como Agentes Estimulantes. *Acta Cir Bras.* 1996;11:14-6
18. Vacca RA, Marra E, Quagliariello E, Greco M. Activation of DNA mitochondrial replication by He-Ne irradiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;95:704-9.
19. Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS, Serebriakov NG. Changes in the amount of ATP in HeLa cells under the action of He-Ne laser radiation. *Bull Eksp Biol Med.* 1993;115:617-8 .
20. Castro-e-Silva T, Castro-e-Silva O, Kurachi C, Ferreira J, Zucoloto S, Bagnato VS. The use of light-emitting diodes to stimulate mitochondrial function and liver regeneration of partially hepatectomized rats. *Braz J Med Biol Res [online].* 2007; 40: 1065-9. [cited 2015-02-22].